

動物實驗時Thorotrast ($^{232}\text{ThO}_2$)之性質

(The Properties of Thorotrast at the Time of the Animal Experiment)

方 錫 經

I. 前 言

X光線是利用被照體，對於X線能量的吸收差異而呈現於照片上，所謂對比(Contrast)的濃淡程度所形成的像，以做X光線之利用。如胸部，骨骼的X線照片，由于被照體組成物質的原子序，密度以及厚度等的差異，即可在照片上顯出 Contrast。至於腹部諸臟器，不能產生吸收差時，須用人工方法，加以作成線像對比(Contrast)，如此能使臟器顯出 Contrast，所需的介質叫造影劑(Contrast medium)。

Thorotrast 係二氧化釷($^{232}\text{ThO}_2$)膠狀液用於X線造影劑(x-ray contrast medium)，早在1928年^{①②③}就開始用於肝，脾，血管^②以及脊髓攝影^{③④}，此乃因Thorotrast 含有的 ^{232}Th 能沉着於細網內皮系組織，故被廣泛的應用，但進入體內的Thorotrast，因含有放射性釷(Th)，而且沉着於細網內皮組織

Reticuloendothelial system)，難於排出體外，大部分幾乎一生長期存於體內而不排出^{②⑤⑥}。因此組織發生傷害^⑦，甚至於誘發癌症^{⑧⑨}，於是乎Thorotrast 使用於造影劑，至於1960年即不敢使用，甚至停止使用^⑩。

^{232}Th 形成自然放射性系列(Series)，漸漸衰變生成十一個繼代核(Daughter nuclide)，最後變成安定的鉛(^{208}Pb) (如圖1)。大部分的生物效應 起因於系列中六個繼代核所放射的 α 粒子，但 α 粒子在生體內的射程(Range)短，不容易在短時間查出，在蛻變時，還放出 β 線和 γ 線(有時 β ， γ 同時伴生)。但 ^{220}Rn 繼代核為氣體，一部份由肺呼出，可從體外測定其放射能(Activity)。高能的 γ 線從體外直接可檢出，例如 ^{228}Ac 與 ^{208}Tl 用 Whole body counter (全身放射線計數裝置^⑪)測定。其餘繼代核放射線物理性質如表1。體內所生成的釷繼代核，由于個個的化學性質，俱有特有的代謝而與釷的分佈和排泄不同^⑫。研究如此代謝，甚至於藉內部照射(Internal exposures)以明瞭吸收劑量(Absorbed dose)與其障害關係，則對其他放射性物質的障害研究，將有莫大裨益，由此觀點已有動物實驗以及人體病例之研究

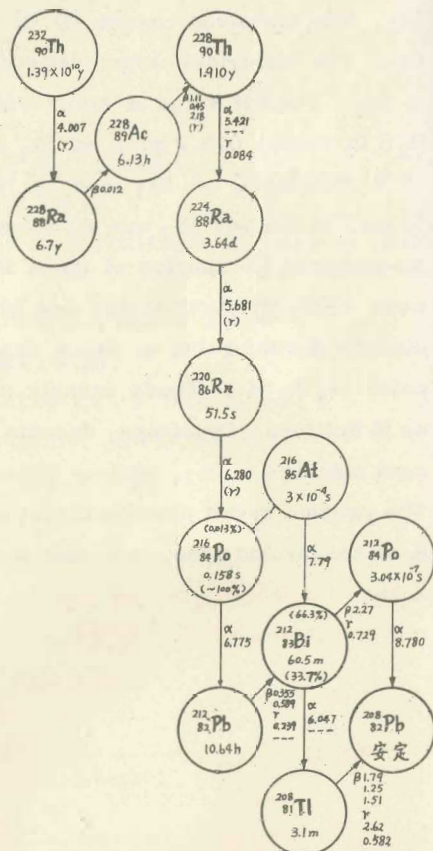


圖 1 釷蛻變系列

⑬，此次對使用時 Thorotrast 性質做了研究實驗，茲將其結果報告一下。

核種類	衰變常數(年)	平均 α 線能(MeV)	主要 β 線能(MeV)	主要 γ 線能(MeV)
²³² Th	0.495×10^{-10}	4.00 (1.00)	—	—
²²⁸ Ra	0.119	—	0.012 (1.00)	—
²²⁸ Ac	0.990×10^8	—	1.15 (0.53)	0.908 (0.25) 0.338 (0.09)
²²⁸ Th	0.363	5.39 (1.00)	—	—
²²⁴ Ra	0.695×10^2	5.66 (1.00)	—	0.241 (0.046)
²²⁰ Rn	0.424×10^6	6.28 (1.00)	—	—
²¹⁶ Po	0.138×10^9	6.77 (1.00)	—	—
²¹² Pb	0.573×10^8	—	0.331 (0.88)	0.239 (0.80)
²¹² Bi	0.603×10^4	6.05 (1.00)	2.25 (0.64)	—
²¹² Po	0.729×10^{14}	8.78 (0.64)	—	—
²⁰⁸ Tl	0.117×10^6	—	1.8 (0.36)	0.583 (0.28) 2.62 (0.35)

表 1 釷衰變系列之物理性質，括弧內為對全 ²³²Th 存在比。

II Thorotrast 之放射能以及經過時間變化

放射性系列 (Radioactive series) 的母核 (Parents) 俱有長半衰期 (Half-life) 時，隨着繼代核的生成，系列全活性，隨之變化，以至於達成放射性平衡 (Radioactive equilibrium) 時，其放射能為最大。

茲設放射性母核 A，衰變為 B 核又衰變為 C 核。A、B 核的衰變常數 (Decay Constant) 分別為 λ_1 與 λ_2 。時間 $t = 0$ 時，A、B 核原子數各為 $N_1(0)$ 與 $N_2(0)$ ，經過 t 時間後，A、B 核原子數分別為 $N_1(t)$ ， $N_2(t)$ ，則

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = -\lambda_1 N_1(t), \quad \frac{dN_2(t)}{dt} = -\lambda_2 N_2(t) + \lambda_1 N_1(t)$$

積分得

$$N_1(t) = N_1(0)e^{-\lambda_1 t}$$

$$N_2(t) = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1(0) (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2(0)e^{-\lambda_2 t}$$

同樣，如 n 個長衰變系列時，則第 n 個核生成量，一般說極複雜。但 $t = 0$ 時，僅有 $N_1(0)$ 存在，可用 Bateman 式求任意時刻，第 n 個核之原子數，其函數式為

$$N_n(t) = N_1(0) (C_1 e^{-\lambda_1 t} + C_2 e^{-\lambda_2 t} + C_3 e^{-\lambda_3 t} + \dots + C_n e^{-\lambda_n t})$$

但此處

$$C_1 = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{n-1}}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1) \dots (\lambda_n - \lambda_1)}$$

$$C_2 = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \dots \lambda_{n-1}}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_2) \dots (\lambda_n - \lambda_2)}$$

設母核在 $t = 0$ 時，一秒衰變一個，則 t 秒後，全系列的放射能，以時間函數可用下列表示之

$$\sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)}$$

同理 Thorotrast 可用如下表示

(1) 製造時僅有 ^{232}Th 存在

(a) α 線放射能之時間變化可寫為

$$\left[\sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)} \right]$$

由 Bateman 式得

$$6e^{-\lambda_1 t} - 7e^{-\lambda_2 t} + 2e^{-\lambda_4 t}$$

(b) β 線放射能之時間變化為

$$\left[\sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)} \right]_{\beta}$$

$$\text{得 } 4e^{-\lambda_1 t} - 4.8e^{-\lambda_2 t} + 0.8e^{-\lambda_4 t}$$

(2) 製造時， ^{232}Th 與 ^{228}Th 成放射平衡

(a) α 放射能之時間變化

設 t 時間母核 ^{228}Th ， ^{232}Th 算起第 i 個核個數 $N_i(t)$ ，系列全部的 α 線活性（放射能）變化為

$$\left[\sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)} + \sum_{i=4}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)} \right]_{\alpha}$$

$$\text{由 Bateman 式得 } 6e^{-\lambda_1 t} - 7e^{-\lambda_2 t} + 7e^{-\lambda_4 t} - 4.2e^{-\lambda_5 t} + 0.2e^{-\lambda_6 t}$$

(b) β 線放射能之時間變化：

$$\left[\sum_{i=1}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)} + \sum_{i=4}^n \frac{\lambda_i N_i(t)}{\lambda_i N_i(0)} \right]_{\beta}$$

$$\text{得 } 4e^{-\lambda_1 t} - 4.8e^{-\lambda_2 t} + 2.8e^{-\lambda_2 t} - 2.3e^{-\lambda_5 t} + 0.3e^{-\lambda_6 t}$$

從上式所得的 α 線活性與時間變化，如圖 2 所示。

製造時，僅 ^{232}Th 存在而無其他繼代核則 Thorotrast 的 α 線活性與時俱增，約 30 年後，略在 95% 成平衡狀態即約製造時的六倍。如製造時， ^{232}Th 與 ^{228}Th 成平衡，Thorotrast 的 α 線活性劇增，製造後約一個月內，為製造時的 3 倍，之後約五年之間漸減為約製造時的 1.4 倍，爾後，與時俱增，約 30 年略在 95% 成平衡。

(3) ^{228}Th 之 α 線放射能之時間變化

因 ^{232}Th 的半衰期 1.39×10^{10} 年，與一般時間比之，可忽略，故在可考慮的時間內，視為不變化。另一方面只有製造時期 ^{232}Th 存在，對 ^{228}Th 而言 ^{232}Th 所放出的 α 線放射能與時俱變，即 $e^{-\lambda_1 t} - 1.4e^{-\lambda_2 t} + 0.4e^{-\lambda_4 t}$ ，如製造時， ^{232}Th 與 ^{228}Th 成平衡，即 $e^{-\lambda_1 t} - 1.4e^{-\lambda_2 t} + 1.4e^{-\lambda_4 t}$ 如圖 3 所示。製造時只有 ^{232}Th ，則 ^{228}Th α 線放射能對 ^{232}Th 之比與時俱增，約在 30 年後成 95% [如製造時， ^{232}Th 與 ^{228}Th 成平衡，其比為 1，以後漸漸減少約 5 年時為最小，之後慢慢增加，約到 30 年時為 0.95，爾後約成一定。

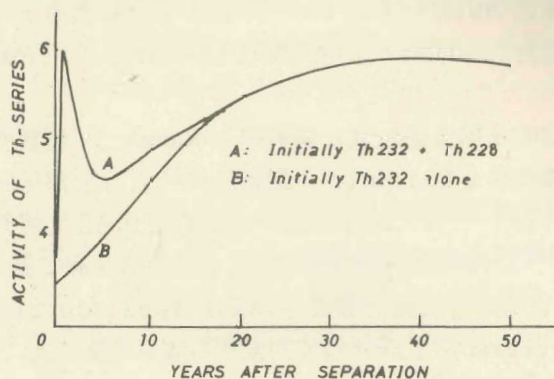


圖 2 釷系列 α 線放射能與時間函數數

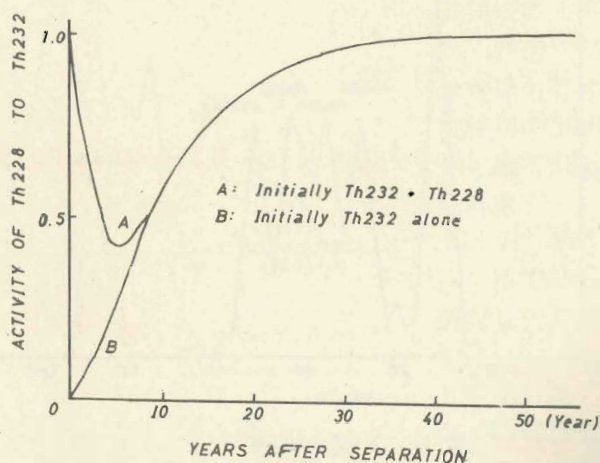


圖 3 ^{228}Th 對 ^{232}Th 放射能與時間函數

III. 實驗與結果

如此，Thorotrast 之放射能（活性）由于經過時間而變化，因此以動物實驗，研究代謝或估計劑量時，必須明瞭使用當時 Thorotrast 製造後所經過時間以及 ^{232}Th 與 ^{228}Th 之間之關係

Thorotrast（即膠狀液）內的 ThO_2 粒子直徑，由 $30 \sim 100 \text{ \AA}$ ⁽¹³⁾，粒子大小以及其集合狀態與生物學上的效應有密切關係 ⁽¹⁴⁾。因此有需要瞭解之必要，尚有，釷的繼代核中，如 ^{224}Ra 極易被玻璃器吸收而遺失 ⁽¹³⁾，為顧慮此點，一併也做了實驗以求其明確之結果。

(1) 使用時 Thorotrast 經過時間之估計以及製造時 ^{232}Th 與 ^{228}Th 之關係。

(a) 實驗方法：使用美國與德國製的 Thorotrast。用浸漬法（Dipping method）以分析核的種類，作成 Thorotrast 的 Autoradiogram（自動放圖）。在暗室內，從 40°C 保溫槽內（實驗前，乳劑須熔解之故），取出裝有照相用乳劑（NR，M2 Sakura 牌）的試管，用同溫（ $35^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ ）的蒸餾水加倍稀釋之。將稀釋後的乳劑用移滴管（pipette），

滴在原子核照相乾板上，然後滴上一滴 Thorotrast，用小玻璃棒將乳劑與 Thorotrast 膠狀液，均勻并水平的塗佈於乾板上，塗後的乾板與水平成 45° 置於紙箱內約 1~2 分鐘，令乾板上的溶液呈均勻薄層乾狀。最後放入置有乾燥劑的暗箱內，保存於 5°C 冰箱內，10 天曝光（按曝光時間計算法決定）後，顯像作成 Autoradiogram，并在二千倍顯微鏡下，觀察以估計 α 線像跡長度，以決定核種類。如上述方法作成美、德兩國製的 Thorotrast 之 Autoradiogram 各六張。

(b) 實驗結果

在同一觀察範圍內，測定 α 線像跡以求 α 線射程（Range）與其個數關係。美製的，如圖 4 所示。圖 5 表示的是鈾繼代核（Daughter）對母鈾核的百分比關係。藉知美製與德製的繼代核數目分佈圖不同。對 ^{232}Th ， ^{232}Th 的存在此，美製的約 0.62，德製為 0.85。

一方面，藉 ^{232}Th 對 ^{232}Th 的放射能的時間變化，照理論曲線（圖 3）可知美製的為製造後約 1.5 年或 12~13 年。但用井型閃光計數器（Well type scintillation counter）在 3、4 個月內，測定 Thorotrast 的 γ 線放射能的結果有減少趨勢。如此 γ 線隨着時間，其放射能的減弱，乃是製造時，存有 ^{232}Th 與 ^{228}Th ，而且在製造後 5~6 年以內（圖 3）之明證。因

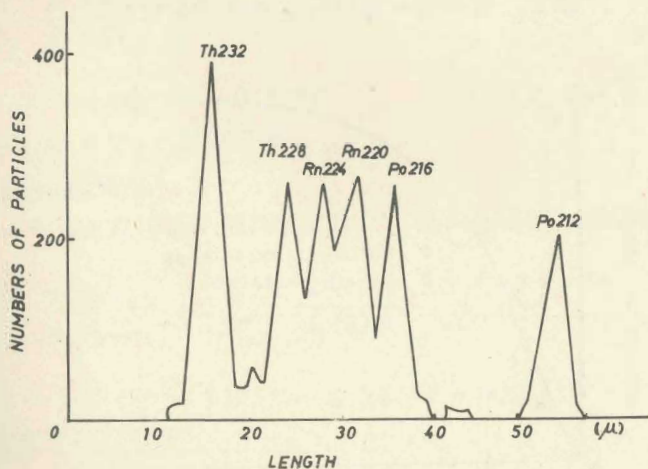


圖 4 α 線之光譜

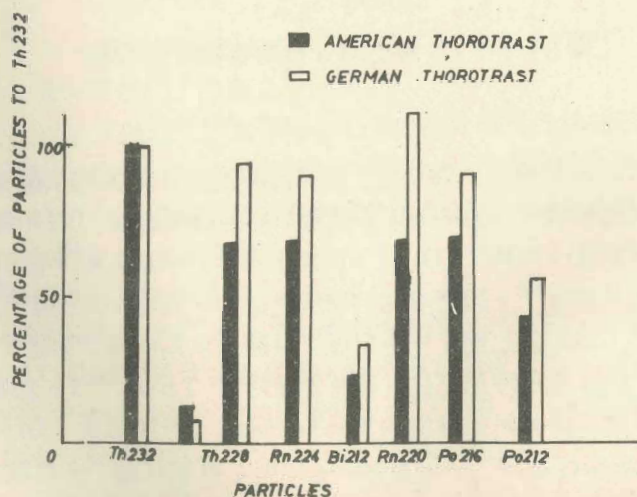


圖 5 美製與德製 Thorotrast 繼代核對 ^{232}Th 關係

此可判定 1.5 年而不是 12~13 年。同樣，由圖 3 可估計德國製所經過時間為約 21 年。

(2) ^{224}Ra 被容器壁吸收

(a) 實驗方法

用於動物實驗過的美製 Thorotrast 空瓶內壁所附着的放射性核，用剝離方法⁽¹⁵⁾ (Stripping method) 作成 Autoradiogram 并分折之。所用的實驗空瓶分為未用水洗的與用水洗 5 分鐘的，以及用硫酸鉻洗乾淨後，再用水洗的另群，比照用的為 Thorotrast。個個處理後的空瓶，在暗室內作成 Autoradiogram

(b) 實驗結果

先求比照群的核種類射程取在圖的橫軸上，實驗群射程與質點數之關係如圖六示之。雖橫軸上所取核的位置與曲線峰 (Peak) 未能一致，但仍能相對應。水洗的與硫酸鉻洗的并無顯着差別，不過未用水洗的 (圖六上面的) 與水洗的 (圖六下面的)，則有差異。用水洗的，對 ^{232}Th 而言 ^{224}Ra 比未用水洗的多得多。此即提示 ^{224}Ra 用水洗較困難，但由於容器內壁全部的核所成的射程

數較比照的很少，由此可知 ^{224}Ra 被玻璃壁吸收而失去的量甚少。如果像這樣半衰期短的 ^{224}Ra 縱然被玻璃吸收也不能影響動物實驗的結果。然而 ^{228}Ra 係 β 線放射體，故本實驗未能直接測定，何況本實驗所使用的 Thorotrast 是製造後 25 年，故 ^{228}Ra 生成量很少，無需特別考慮它。

IV. 討論

將 Thorotrast 注入生體內，研究其代謝時，必須明瞭使用時 Thorotrast 狀況。Thorotrast γ 線放射能 (活性) 的經過時間變化，在理論上做檢驗，將其結果用於製造後經過時間的測定。其測定法用 Autoradiography。此結果 Thorotrast 內的各種核分佈很均勻，同樣用於 Autoradiogram 的 Thorotrast 液滴內也均勻。藉 Autoradiography 分析核種類的報告很多，⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾，但原子核照相軟片 (乾板) 收縮率便成問題。然而本實驗所用的乃是予先明瞭核種類者，則不必考慮此點。

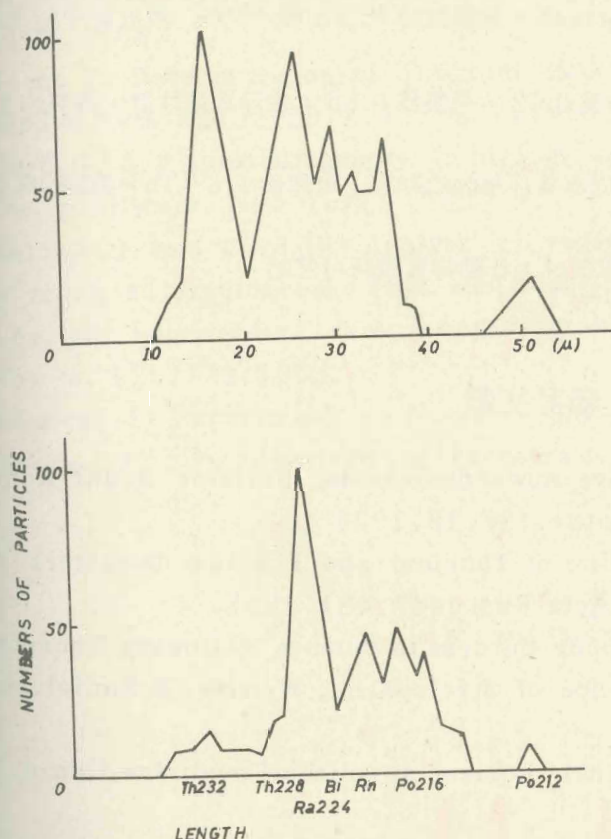


圖 6 在玻璃容器內 α 粒子之光譜

α 線射程的曲線上有七個峰，除一個峰外，其餘六個峰均對個個核的射程。分析核種類時，除峰部分外的核種，乃可視為與峰最接近者。在理論上相當於 ^{212}Bi 的地方，應該有一個小山峰，但未能認定，或許其能量介在 ^{224}Ra 與 ^{220}Rn 之間而被它們的諸峰埋沒掉。Thorotrast 內除鈾系列尚有其他核種類，美製的約有 10%，德製的約 6%。因鈾礦物原來含有多少鈾系列⁽¹⁸⁾ (^{238}U)，其繼代核 I_0 (^{230}Th) 與 ^{232}Th 互為同位素，不能用化學方法分析 (但可用質量光譜儀)

Mass Spectrometer 分離)。故 Thorotrast 內含有 I_0 的可能性很大。如與未明瞭核種類射程一併考慮時，應屬於 I_0 。從來 Thorotrast 製造時，說是 ^{232}Th 與 ^{228}Th 成放射平衡。本實驗，美製是成平衡但德製不明，因製造後所經過的時間太長之故。

據 Rundo, J.⁽¹⁹⁾, Rotblat, J.⁽¹⁶⁾ 等人，Thorotrast 內所生成的 Ra 約 50 % 被玻璃吸收而失去，但本動物實驗所使用的美製 Thorotrast，失去的量很少，故可予以忽略。

V. 結 論

Thorotrast 注入生體內，研究實驗其代謝，必了解使用時的狀況，本實驗分析結果如下。

(1) 製造時僅有 ^{232}Th 或 ^{232}Th 與 ^{228}Th 平衡時，求 α 線放射能經過時間變化，得僅 ^{232}Th 時，與時俱增約 30 年後略成 95 % 平衡狀態。如 ^{232}Th 與 ^{228}Th 平衡時，製造後約一個月左右， α 線放射能急速增加，約為製造時的三倍。以後約 5 年間漸減，約為製造時的 1.4 倍，爾後漸漸增加，約 30 年後略在 95 % 成定值。

(2) 動物實驗時所用的美製 Thorotrast，係製造時 ^{232}Th 與 ^{228}Th 成放射平衡而德製的不明。

(3) ^{232}Th 與 ^{228}Th 的比率，美製為 0.62，德製為 0.85，由理論值估計，美製約 2.5 年，德製約 22 年前製造的。

(4) Thorotrast 內除有釷系列外尚有其他種的核存在，可認為 $I_0(^{230}\text{Th})$ ，美製約有 10 %，德製約有 6 %。

(5) 附着於玻璃容器壁的 Ra 量比較很少，在動物實驗時可忽略。

參考文獻

1. Blühbaum, T. et al.: Eine neue Anwendungsart der Kolloide in der Röntgen-diagnostik, Fortschr Röntgentstr. 37, 18, 1928
2. Hursh, J. B. et al: The Excretion of Thorium and Thorium Daughters After Thorotrast Administrations, Acta Radiol., 47, 481, 1957.
3. McNeill K. G. et al: Thorium body burdens in humans following Thorotrast myelography and the incidence of myelopathy, British, F. Radiol., 41, 755, 1968.
4. Gottlieb, R., : Use of colloidal thorium in clinical medicine, Canad. Med. Assoc. J., 27, 356, 1932.
5. Cook, H. H. : Hepatolienography, experimental study of elimination of Contrast medium, Arch. Surg. 29, 29, 1934.
6. Morgan, K. Z. et al: Report on Amendments to the Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Radiology, 70, 261, 1958.
7. J. A. M. A.: Thorotrast: Report of the council on pharmacy and chemistry, 99, 2183, 1932.

8. Taft, R. B. : Potential hazards of diagnostic use of thorium dioxide,
J. A. M. A ; 108, 1779, 1937.
9. Thorotrast, A bibliography of its Diagnostic use and Biological Efforts ;
I. A. E. A ; Vienna ; 1964.
10. Rundo, J., Ward, A. H., and Jenson, P. G ; phys. Med. Biol., 3, 101,
1958.
11. Jacobi W., : In Assessment of Radioactivity in man, Vol. I, 275 (I. A. E. A.,
Vienna) 1964.
12. Okajima, S., Hsi-Ching Fang et al ; The Whole body counter of Nagasaki
University : XII th International Congress of Radiology (Tokyo) , Proffer
paper: physics and Technics, 528, 1969.
13. Okawara, S. : Studies on Thorotrast. Nippon Acta Radiol. 25, 10, 1182
1108, 1966.
14. Kato, Y ; Determination of Thorium Amount in Thorotrast Patients ;
Nippon Acta Radiol. 28, 3, 217-227, 1968.
15. Boyd, G. A. ; Autoradiography in biology and medicine, Academic press
Inc., publishers, New York. 1955.
16. Rotblat, J. and Ward, G ; Analysis of radioactive content of tissues by
 α track autoradiography Phys. Med. Biol., 57, 1956.
17. Lev, H. : Improved α -track Autoradiographys of Biological Specimens,
Nature, 171, 123, 1953.
18. Kimura, I ; Experiment on Nuclear physics I. Westeast Press, 1958.
19. Rundo, J. : Radioactivity of Thorotrast, phys. Med Biol., 1, 138, 1956.